

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Médecine Interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. Bickel

Directeur de Thèse : Dr H. Dubois-Ferrière
privat-docent de Médecine Interne

L'utilisation du Pyrifér comme test pour évaluer la fonction leucopoiétique de la moelle osseuse

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Sol WEINGARTEN

de Brooklyn, New-York (U.S.A.)

Thèse N° 2314

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Médecine Interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. Bickel

Directeur de Thèse : Dr H. Dubois-Ferrière
privat-docent de Médecine Interne

L'utilisation du Pyrifer comme test pour évaluer la fonction leucopoïétique de la moelle osseuse

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Sol WEINGARTEN

de Brooklyn, New-York (U.S.A.)

Thèse N° 2314

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956



La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 31 mai 1955.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2314

Nous désirons exprimer ici notre reconnaissance au Professeur Georges Bickel, professeur de la Clinique de Médecine Interne, qui nous a fait l'honneur de présider à cette thèse, et qui, de plus, a facilité notre travail en nous permettant de travailler dans la Clinique de Médecine interne.

Nos vifs remerciements et notre gratitude vont au Docteur Henri Dubois-Ferrière, privat-docent, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Lorsqu'on se trouve en présence d'une leucopénie ou d'une agranulocytose allergique, il serait très utile de posséder un test qui permette d'évaluer avec exactitude la valeur fonctionnelle de la moëlle osseuse, afin de préciser le pronostic immédiat et à longue échéance.

De même, lorsqu'un individu sain doit être exposé à l'action de solvants industriels, un test fonctionnel de la moëlle osseuse rendrait de grands services pour estimer le risque que pourra courir l'ouvrier.

Enfin, on a décrit des insuffisances latentes de la moëlle osseuse et dans ces cas aussi un test fonctionnel aurait un grand intérêt avant d'entreprendre certains traitements susceptibles de provoquer une inhibition de la moëlle osseuse ou une leucocytolyse périphérique.

De nombreuses recherches ont été faites pour trouver un moyen d'évaluer la fonction de la moëlle osseuse. Il va de soi qu'un test fonctionnel de la moëlle serait d'une utilité très grande et permettrait éventuellement de hâter la résolution de certains problèmes de la pathologie du sang.

Parmi les facteurs qui ont une influence sur la fonction médullaire, il y a des substances chimiques comme l'adrénaline et les pentonucléides ainsi que certains états physiologiques.

L'action physiologique de l'adrénaline se manifeste surtout en cas de fortes émotions, d'anoxie et de douleurs. Elle se caractérise, entre autres, par une augmentation du nombre de leucocytes dans le sang. Le résultat d'une épreuve fonctionnelle de la moëlle avec l'adrénaline serait cependant falsifié par son action vasomotrice et le danger de ses effets est trop grand par rapport à l'exactitude des renseignements qu'on pourrait obtenir.

Les pentonucléides sont des stimulants de la moëlle, auxquels on a recouru en cas d'agranulocytose. Mais leur application, en tant qu'épreuve, n'a donné que des résultats incertains.

La leucocytose physiologique qu'on observe pendant la grossesse, à la parturition, pendant la menstruation et le travail musculaire n'offrent malheureusement aucun critère fixe pour juger de la fonction médullaire.

Les variations spontanées et rythmiques de la leucocytose, avec un minimum le matin et un maximum dans l'après-midi, ont été attribuées longtemps à la digestion. La plupart des physiologistes sont cependant arrivés à la conclusion que ces variations sont indépendantes de la digestion. Quoi qu'il en soit, elles ne peuvent pas nous servir pour déterminer la fonction médullaire.

On sait que les états infectieux fébriles s'accompagnent généralement de leucocytose. Moeschlin a eu l'idée de provoquer une fièvre artificielle sans infection générale par l'introduction d'une préparation de colibacilles morts et de mesurer à intervalle régulier la leucocytose qui se produit. C'est ce qu'il appelle le test au Pyrifer.

LE PYRIFER

Cette substance est une préparation de colibacilles morts, non pathogènes. Hoff a constaté que l'injection intraveineuse du Pyrifer provoque chez le lapin des variations du nombre de leucocytes, accompagnées de fièvre. Il y a d'abord une baisse presque immédiate des leucocytes sanguins suivie d'une augmentation, qui se porte de façon plus sensible sur les neutrophiles.

Quel est le mécanisme d'action du Pyrifer dans la provocation de la leucocytose ? Plusieurs hypothèses peuvent être retenues :

- 1.- Action hormonale: Moeschlin de Zurich, a émis l'hypothèse que l'action du Pyrifer se porte sur un centre nerveux du mésencéphale qui produirait une hormone agissant sur le système splanchnique.
- 2.- Action de la température: La fièvre, même en dehors de toute action bactérienne ou toxique, peut produire des modifications notables de la leucocytose. Ainsi, Bierman a maintenu un sujet à une température de 39 à 40 degrés en l'exposant à une irradiation d'ondes d'environ 30 mètres de longueur. Il a noté une diminution des leucocytes, portant surtout sur les neutrophiles, d'environ 30 % pendant les deux premières heures. Cette diminution est suivie d'une augmentation constante qui atteint son maximum entre la 6^e et la 9^e heure. Notons, en passant, qu'avec le Pyrifer ces variations s'observent de façon plus constante chez les lymphocytes que chez les neutrophiles. Les neutrophiles diminuent au début puis augmentent pour atteindre un maximum vers la 7^e heure. Tous les phénomènes sont d'ailleurs plus marqués avec le Pyrifer que dans l'expérience de Bierman.
- 3.- Redistribution des globules blancs: Toute élévation de la température s'accompagne d'une accélération de la vitesse

circulatoire. Bierman et Fisher ont trouvé que celle-ci peut atteindre plus de 400 % de la vitesse normale.

L'accélération de la vitesse circulatoire entraîne une redistribution des leucocytes, c'est-à-dire une disparité de la concentration des leucocytes en fonction de l'endroit du corps où ils ont été prélevés.

Un exemple frappant de cette redistribution a été décrit par Dubois-Ferrière dans le shock traumatique expérimental pratiqué sur le lapin. Des ponctions en différents endroits donnent les chiffres suivants :

40.000 leucocytes par mm³ dans la veine cave;

15.000 dans la pulmonaire et

7.000 dans les veines rénales.

De plus, un fléchissement important de la leucocytose avec disparition presque complète des polynucléaires est constaté dans le sang périphérique.

- 4.- Stimulation directe de la moëlle: Il est probable que l'augmentation de la leucocytose par le Pyrifer soit due à plusieurs ou tous les facteurs énumérés plus haut. Il ne fait aucun doute, cependant, que la stimulation de la moëlle entre en ligne de compte.

En effet, l'augmentation des leucocytes, causée par le Pyrifer, comporte avant tout une augmentation des neutrophiles et plus particulièrement des neutrophiles non-segmentés dont le nombre atteint jusqu'à 300 % du nombre initial. Ces éléments non-segmentés étant des formes jeunes, ils ne peuvent provenir que de la moëlle.

Cette notion est d'une importance primordiale quand il s'agit d'employer le Pyrifer comme test de la fonction médullaire.

UTILISATION DU PYRIFER POUR EVALUER LE COMPORTEMENT DE LA MOELLE VIS-A-VIS DE CERTAINS PRODUITS TOXIQUES

On sait que certains solvants tels que le benzol et le toluol peuvent provoquer, à des doses variées, des agranulocytoses et des anémies aplastiques. Les effets toxiques de ces substances peuvent dans certains cas se manifester seulement des années après l'exposition malgré toutes les précautions prises.

Il y a donc lieu de prévoir ces intoxications jusqu'à ce qu'on ait trouvé le moyen de remplacer les substances qui en sont la cause dans les procédés de fabrication.

La toxicité du benzol chez un sujet dépend de la durée de

l'exposition, de la concentration des vapeurs et, chose importante, de sa sensibilité individuelle. La durée de l'exposition et la concentration des vapeurs peuvent être réduites de façon à ne présenter aucun danger. Mais la sensibilité d'un sujet ne peut être prévue sans un test qui pourrait mettre en évidence la dysfonction ou l'insuffisance médullaire.

C'est pour cela que Dubois-Ferrière propose de recourir au test du Pyrifer préconisé par Moeschlin et qui permettrait d'évaluer la valeur fonctionnelle de la moëlle osseuse chez des sujets destinés à être exposés à certains solvants industriels.

EXPERIMENTATION DU PYRIFER SUR DES SUJETS NORMAUX

Ces expériences ont été faites sur 19 sujets en bonne santé apparente.

Nous avons injecté à un premier groupe de 4 sujets, 10 unités de Pyrifer chacun (une unité correspond à environ un million de colibacilles); un deuxième groupe de 4 a reçu 12 unités et un troisième groupe de 4 a reçu 15 unités; enfin, nous avons injecté chez 7 autres sujets 25 unités chacun. Chaque sujet était soumis à 8 heures du matin à une prise de sang à jeun et à 8 h 15 à l'injection intraveineuse du Pyrifer dans 3 cc de sérum physiologique. De plus, des examens du sang étaient faits à 10 h, 11 h, 15 h et 17 h. Chaque examen consistait en une évaluation du nombre total des globules blancs, des granulocytes totaux, des segmentés, des non-segmentés, des éosinophiles, des lymphocytes et des monocytes. Les résultats ont été rapportés sur les courbes (Fig. 1 à 7).

Nous avons constaté que l'on obtenait les courbes les plus caractéristiques avec 25 unités et nous estimons que cette dose représente la quantité optimale en vue des tests. L'étude des courbes montre que les résultats sont assez univoques :

Chez 4 des 7 cas injectés avec 25 unités, il y a une baisse du nombre total des leucocytes dans les 2 premières heures; dans les 3 autres cas, on note une baisse après une montée initiale, baisse suivie d'une nouvelle montée.

Dans 6 cas, il y a une augmentation notable du nombre total des leucocytes au-dessus du nombre initial. Le 7^e cas présente une leucocytose initiale de 11.200. Sa courbe est semblable aux autres sauf en ce qui concerne la baisse des deux premières heures qui est bien plus accentuée. Ainsi, la courbe n'atteint qu'un maximum de 10.900. Il semble, en général, que l'augmentation par rapport au chiffre initial est la plus forte, là où le chiffre initial est le plus bas.

Quant aux segmentés, leurs courbes sont toujours semblables à celles du total des globules blancs, quoique moins accentuées.

Les non-segmentés montrent une augmentation plus lente au début et n'atteignent un taux élevé que 3 à 5 heures après le début de l'épreuve; mais cette augmentation est très marquée dans tous les 7 cas. Le nombre des non-segmentés qui varie entre 174 et 531 au début monte jusqu'à des chiffres variant de 2180 à 4440 p.mmc. Il s'agit donc bien d'une stimulation de la moëlle et non seulement d'une redistribution des leucocytes.

Les éosinophiles montrent une baisse dans les 3 à 5 heures après le début du test et tombent souvent à zéro. C'est bien ce que l'on attendait, car c'est ce que l'on observe au cours des stress et des infections aiguës.

Etant donné que les variations du nombre des monocytes sont relativement petites et irrégulières, elles ne semblent pas être très significatives. Dans tous les cas on voit une baisse par rapport au chiffre initial dans les 3 heures, puis une montée qui dans 3 cas est suivie d'une nouvelle descente.

Les variations du nombre des lymphocytes sont aussi irrégulières. Dans tous les cas, on observe une diminution assez marquée dans les deux à trois premières heures. Dans deux cas, la baisse initiale est suivie d'une petite augmentation, puis d'une nouvelle baisse notable. Dans les 5 autres cas, le chiffre remonte plus ou moins rapidement à sa valeur initiale. Ce qui est frappant en ce qui concerne les lymphocytes, c'est que leur diminution initiale est beaucoup plus marquée que celle des segmentés.

DISCUSSION

Les expériences sur les sujets normaux n'ont d'intérêt que si l'on peut comparer leurs résultats à ceux qu'on a obtenus chez des malades. En comparant nos courbes avec celles que Moeschlin a obtenues dans ses cas pathologiques on note une différence très nette.

Les courbes pathologiques sont en général trop plates, ou bien elles présentent une petite montée tardive. Dans un cas de panmyélophtisie, il y a une petite augmentation des segmentés au début; mais dans la deuxième phase, il n'y a point d'augmentation des non-segmentés comme sur les courbes normales, ce qui indique bien que la moëlle ne répond pas au stimulus. Moeschlin a aussi démontré l'insuffisance de la moëlle dans la polyarthrite chronique évolutive.

Dans un cas de syndrome de Felty (polyarthrite avec leucopénie et splénomégalie) il y a une réponse insuffisante de la moëlle, même pendant les périodes de latence entre les poussées fébriles. La montée des leucocytes est dans ce cas très tardive et lente, ce qui a amené Moeschlin à se demander s'il ne s'agit pas là d'une inflammation médullaire surajoutée à l'affection articulaire.

Il a aussi trouvé, dans deux cas d'agranulocytose par le Pyrimidon déjà améliorés, une réponse très nette à la stimulation par le Pyrifer. Il en conclut que dans ces cas l'agranulocytose est une lésion passagère de la moëlle qui récupère finalement sa fonction normale.

Dans les cas d'anémie pernicieuse, les courbes avant et après le traitement aux extraits de foie sont intéressantes. Avant le traitement, la médiocrité de la réponse montre une insuffisance de la moëlle dans la production de la série blanche aussi bien que dans celle de la série rouge. Après le traitement, la courbe est plus grande que normale mais seulement après 10 à 12 jours de traitement, tandis que la crise réticulocyttaire s'observe après quatre à six jours. Ceci démontre bien l'atteinte de la série blanche au cours de l'anémie pernicieuse.

Un cas de lésion néoplasique de la moëlle qui ne semblait pas toucher l'hématopoïèse, a montré une courbe nettement insuffisante après stimulation par le Pyrifer. Mentionnons encore un cas de leucémie chronique paramyéloblastique dont la courbe était très basse même pendant une rémission.

Certains inconvénients du test au Pyrifer nous sont apparus pendant nos expériences; chez deux de nos sujets, le test a déclenché un état infectieux du type grippal qui s'est prolongé pendant 4 à 5 jours. On a interprété ce phénomène comme un réveil d'une grippe latente. Il faut en tous cas hospitaliser les sujets sur lesquels on pratique le test.

Il faut aussi se rappeler que le test provoque une température qui varie entre 38 et 39,5 degrés, accompagnée de frissons.

CONCLUSIONS

Les réponses de la moëlle osseuse à des stimulations par le Pyrifer sont assez univoques. Chez les sujets normaux on observe une poussée leucocytaire dans laquelle l'augmentation des non-segmentés indique qu'il s'agit bien d'une réponse de la moëlle.

En tenant compte des inconvénients énumérés plus haut, on

peut envisager l'utilisation de ce test en clinique pour évaluer la fonction du système leucopoïétique de la moëlle.

On pourrait éventuellement limiter les contrôles sanguins à deux; un avant l'injection et un autre sept heures après, c'est-à-dire au moment où on trouve une réponse significative maximale dans tous les cas normaux. Dans certains cas, il y aurait lieu de faire des contrôles plus fréquents pour mieux apprécier les variations.

En étudiant plus de cas pathologiques on pourrait établir des courbes typiques des malades de l'hématopoïèse et l'on disposerait ainsi, en plus de la ponction sternale, d'un moyen pour préciser le diagnostic.

Ce test pourrait aider à résoudre le problème de la pathogenèse dans des cas comme l'agranulocytose et l'anémie aplastique dans lesquels on ne sait pas s'il s'agit d'une intoxication ou d'une allergie de la moëlle.

On pourrait aussi envisager cette épreuve pour juger de l'effet sur la moëlle de certains médicaments employés dans le traitement des leucémies; en effet, Moeschlin a montré que dans certains cas de rémission clinique, où le sang périphérique était redevenu normal, la moëlle était restée pathologique et ne répondait pas à une stimulation au Pyrifer.

Cette épreuve pourrait aussi montrer en cas de leucopénie, s'il s'agit d'une variation physiologique ou d'une insuffisance réelle de la moëlle. Jürgens de Bâle a proposé l'utilisation du Pyrifer pour juger de la capacité de la moëlle dans la production du fibrinogène et la synthèse des autres protéines du sérum.

En tenant compte des inconvénients du Pyrifer, qu'on pourrait éventuellement diminuer par un traitement aux antibiotiques après le dernier contrôle sanguin, on peut dire, en conclusion, que ce test offre un moyen d'investigation plus efficace que tous les produits utilisés jusqu'à présent pour évaluer la fonction médullaire.

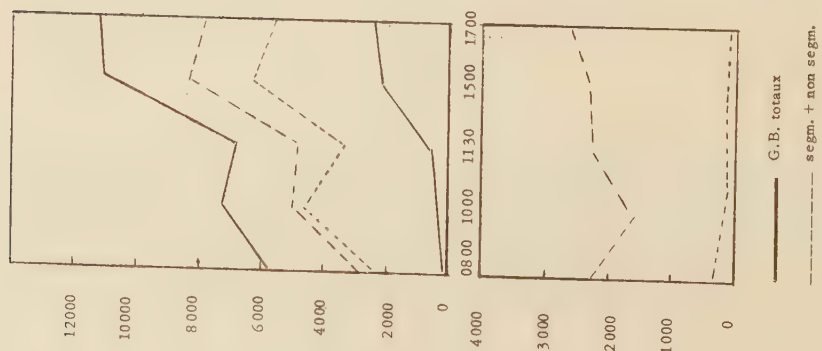


Figure 1 — Résultats de l'épreuve fonctionnelle sanguine au Pyrifér.

(à 0800 prise de sang à jeûn, entre 815 et 830 injection intra-veineuse de 25 U. Pyrifér dans 3 cc de sérum physiologique. Contrôles de sang à 1000, 1100, 1500 et 1700 h.)

Temps	0800	1000	1100	1500	1700
Leucocytes:	5800	7300	6900	11000	11200
Neutr. segm:	45 %	65 %	4745	56 %	49 %
Neutr. non-segm:	3	4	292	20	22
Eosino:	4	7	511	2	1
Base:	1	0	0	0	1
Mono:	7	2	146	1	1
Lympho:	40	22	1606	21	24

cas N° 1

Lymphocytes
Monocytes

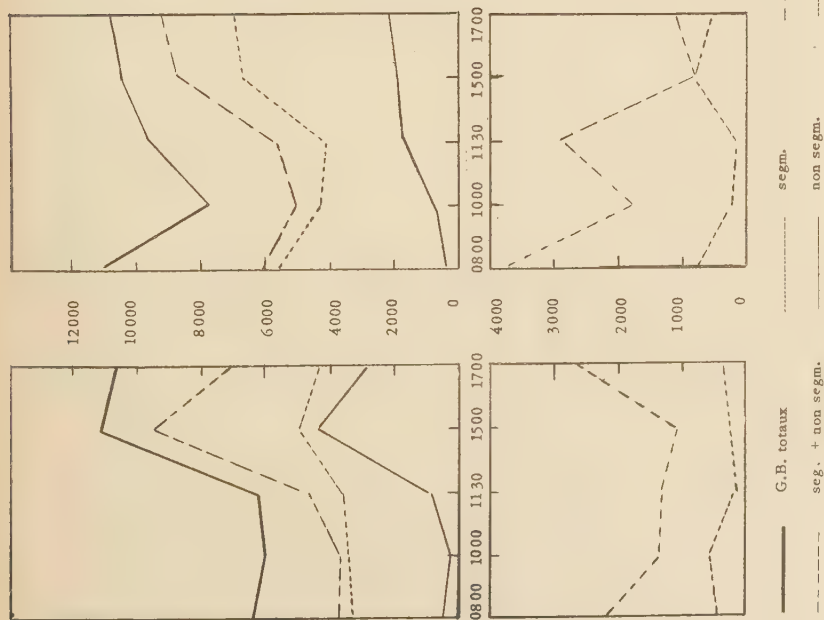
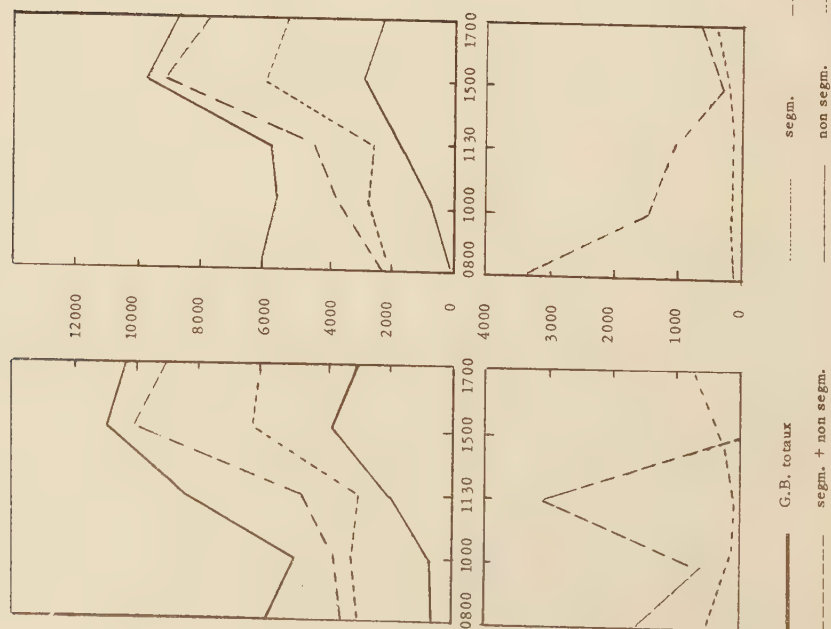


Figure 2 — Cas normaux N° 2 et 3. Injection intra-veineuse de 25 unité de Pyrifér.



Temps	0800	1000	1100	1500	1700
Leucocytes:	5900	4900	8600	10800	10400
Neutr. segm.:	49 %	3185	34 %	59 %	58,0 %
Neutr. non segm.:	9	531	24	2064	29
Eosino:	4	236	4	344	1,5
Baso:	0	0	0	1	0
Mono:	9	531	1	86	3
Lympho:	29	1711	37	3182	1

cas No 4

Temps	0800	1000	1100	1500	1700
Leucocytes:	6100	5700	5900	9800	8900
Neutr. segm.:	34 %	2074	47 %	2773	63 %
Neutr. non segm.:	3,5	213	30	1770	31
Eosino:	2	122	1	59	0
Baso:	0	0,5	0	0	0
Mono:	3	183	3	177	3
Lympho:	57,5	3508	19	1121	3

cas No 5

Figure 3 - Cas normaux 4 et 5. Injection intra-veineuse de 25 unités de Pyrif.

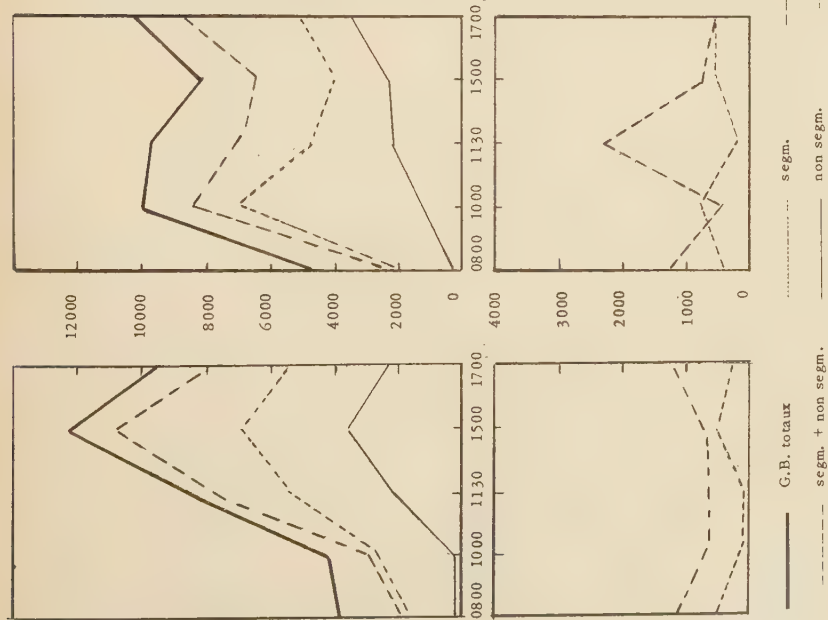
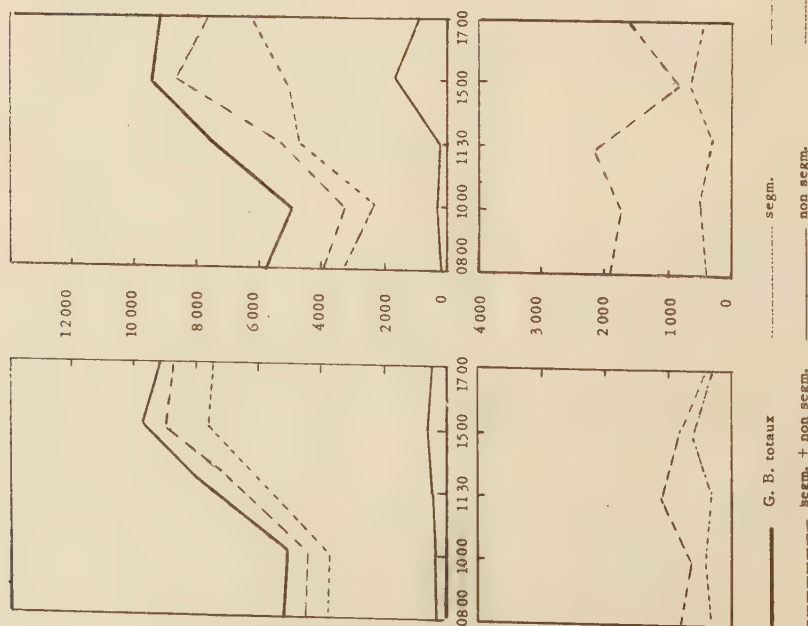


Figure 4 - Cas normaux N° 6 et 7. Injection intra-veineuse de 25 unités de Pyrifér.



Temps	08 30	10 00	11 30	14 30	16 30
Leucocytes:	5 100	5 000	7 600	9 700	9 100
Neutr. segm:	74 %	3774	75 %	5700	78 %
Neutr. non segm:	1,5	76	3	150	5
Eosino:	0,5	26	1	50	1
Baso:	0,5	26	0	0	0
Mono:	6,5	331	8	400	5
Lympho:	17	867	13	650	14
				1064	8
				776	5
				455	5

cas. № 8

cas N° 8

Temps	08 30	1000	1130	1430	1630					
Leucocytes:	5900	5 100	7 600	9 500	9 300					
Neutr. segm:	56,5 %	3334	48 %	2448	65 %	4940	67 %	5165	68 %	6324
Neutr. non segm:	1,5	88	4	204	0	14	1630	9	837	
Eosino:	1,5	88	3	153	2	152	2	190	1	93
Baso:	0,5	30	0	0	0	0	0	0	0	0
Mono:	7,5	442	10	510	4	304	8	760	5	465
Lympho:	32,5	1918	35	1785	29	2204	9	855	17	1581

cas N° 9

----- segm.
----- non segm.

----- Lymphocytes
----- Monocytes

Figure 5 - Cas normaux 8 et 9. Injection intra-veineuse de 15 unités de Pyrifér.

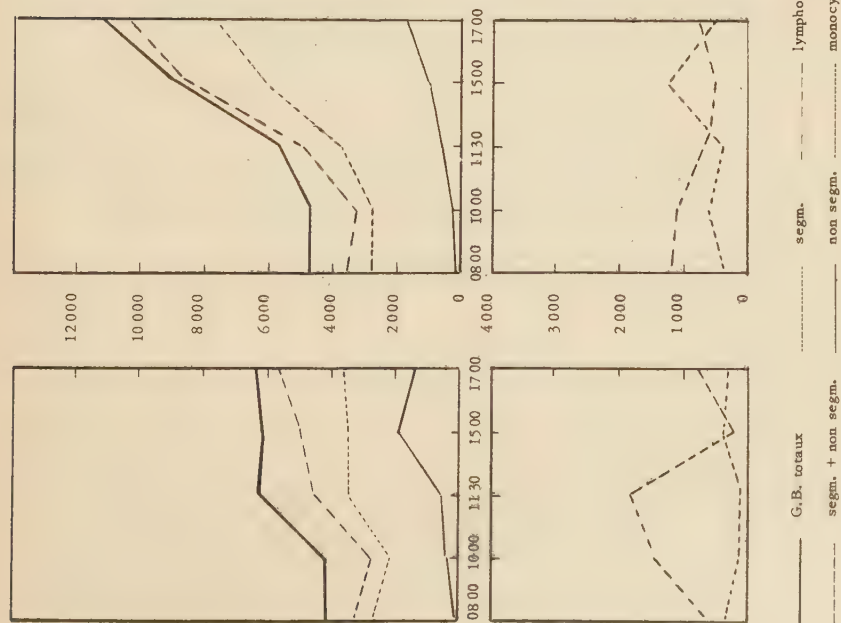


Figure 6 - Cas normaux 10 et 11. Injection intra-veineuse de 15 unité de Pyrif.

BIBLIOGRAPHIE

- BEER A. - "Ueber die nervös-humorale Regulation des Blutes".
Fol. Haemat. 1942, 66, 222.
- BIERMANN W. - "Effects of Hyperpyrexia Induced by Radiation upon
Leucocyte Count". Am.J.M.Sc. 1934, 187, 545.
- BIERMANN W. et FISHBERG E. - "Some Physiological Changes during
Hyperpyrexia Induced by Physical Means". J.A.M.A.
1934, 103, 1354.
- DUBOIS-FERRIERE H. - "La maladie post-opératoire et le shock
traumatique". Lausanne, F. Roth & Cie. 1945.
- HOFF F. - "Ueber den Einfluss von Bakterienstoffen auf das Blut".
Ztschr. Exper.Med. 1929, 67, 615.
- JASINSKI B. et STAEHELIN A. - "Ueber die Beteiligung des Knochen-
markes bei der Polyarthritidis chronica rheumatica und
ihre Beeinflussung durch Cortison". Schweiz.Med.Wschr.
1951, 81, 619.
- JURGENS E. - "Discussion comm. Sven MOESCHLIN". Helv.Med.Acta.
1945, 12, 245.
- KOLLER F. - "Die Erythropoese bei der perniziösen Anämie mit be-
sonderer Berücksichtigung der quantitativen Verhält-
nisse". Dtsch.Arch.klin.Med. 1939, 184, 568.
- MOESCHLIN S. - "Subakute Paramyeloblasten-Leukämien mit mehrfachen
längeren Remissionen". Dtsch.Arch.klin.Med. 1943, 191,
213.
- MOESCHLIN S. - "Die Leukozytencurven nach Pyrifera als Knochenmark-
funktionsprüfung". Helv.med.Acta 1945, 12, 229.
- ROHR K. - "Das menschliche Knochenmark". Stuttgart, Verlag G.
Thieme, 1949.
- STURGIS C. - "Hematology". Springfield, Illinois, Charles Thomas
Co. 1948.
-

